

cloridrato de sertralina

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos revestidos
25 mg

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

cloridrato de sertralina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

comprimidos revestidos de 25 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS IDADE (VIDE INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de sertralina.....28 mg
(equivalente a 25 mg de sertralina base)

Excipientes: croscarmellose sódica, celulose microcristalina, amido, lactose monoidratada, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Em adultos o cloridrato de sertralina é indicado para:

- Tratamento de sintomas de transtorno depressivo, incluindo aqueles acompanhados por sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania. Após uma resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com sertralina é eficaz tanto na prevenção de recaída dos sintomas do episódio inicial de depressão, assim como na prevenção de recorrência de outros episódios depressivos;
- Tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Após resposta inicial, a sertralina mantém sua eficácia, segurança e tolerabilidade em tratamento a longo prazo, como indicam estudos clínicos de até 2 anos de duração;
- Tratamento do transtorno do pânico com ou sem agorafobia; da síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (segundo classificação do DSM-IV); do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e no tratamento de fobia social.

No tratamento de fobia social, após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com sertralina é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial.

Em crianças e adolescentes (6 a 17 anos) está indicada apenas no tratamento do TOC.

Em pacientes com transtorno obsessivo compulsivo (TOC) a terapia deve ser continuada naqueles que responderem ao tratamento, devido à natureza crônica deste transtorno.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança da sertralina em transtorno obsessivo compulsivo foram também estabelecidas em crianças, em estudo clínico randomizado, utilizando a escala de Transtorno Obsessivo Compulsivo Yale-Brown para Crianças (CYBOCS) com doses iniciais de 25 mg/dia. Sua farmacocinética, segurança e eficácia também foram avaliadas em crianças com depressão ou transtorno obsessivo compulsivo em outro estudo, com doses iniciais de 25 mg/dia, e incrementos de 25 mg até 200 mg/dia.

A eficácia e segurança da sertralina em transtorno do pânico em adultos foram demonstradas em um estudo com doses iniciais de 25 mg/dia, elevadas até 200 mg/dia.

A eficácia e segurança da sertralina em transtorno de estresse pós-traumático também foram demonstradas em adultos em dois estudos com doses iniciais de 25 mg/dia, elevadas até 200 mg/dia.

A eficácia e segurança da sertralina foram reiteradas em estudo sobre a troca de fluoxetina 20 mg para sertralina 50 mg e sertralina 75 mg, em pacientes deprimidos, no qual foi observada a manutenção da resposta antidepressiva e uma melhora mais comum em pacientes recebendo 75 mg. Um estudo avaliou a segurança e eficácia da sertralina no tratamento de Síndrome Pré-menstrual moderada a severa, usando três estratégias de dose diferentes: fase lútea (2 ciclos), seguido de início de dose no primeiro início dos sintomas de Síndrome Pré-menstrual, ou dose de “início de sintoma” (1 ciclo). 314 mulheres foram randomicamente designadas para tratamento com dose fixa de sertralina de 25 ou 50 mg/dia ou placebo por 4 ciclos menstruais após um período de lead-in simples cego. A dosagem intermitente na fase lútea com sertralina 25 e 50 mg/dia produziu melhora significativa por 2 ciclos menstruais em comparação com o placebo. Dosagem contínua e de início de sintoma foram também efetivas no tratamento de sintomas de Síndrome Pré-menstrual, particularmente com a dose mais baixa de 25 mg/dia. Os resultados deste estudo sugerem que o tratamento com doses baixas de sertralina pode ser seguro, efetivo e bem tolerado para Síndrome Pré-menstrual moderada a severa.

Um estudo examinou a eficácia e segurança do cloridrato de sertralina em pacientes com transtorno do pânico. A dose de tratamento randomizado variou de 50 a 200 mg de sertralina (ou placebo). Os pacientes tratados com sertralina mostraram uma melhora significativa na variável de

desfecho primário, frequência de ataques de pânico. Os resultados suportam a segurança e eficácia da sertralina para o tratamento a curto prazo de pacientes com transtorno do pânico.

Estudo retrospectivo de coorte examinou os possíveis preditores de resposta à sertralina na depressão maior. Foram identificados 82 pacientes que estavam recebendo sertralina para tratar a depressão maior. A porcentagem cumulativa dos que responderam foi acima de 80% após 6 semanas, e a porcentagem cumulativa dos que responderam foi acima de 80% em pacientes recebendo uma dose diária de 75 mg. Concluiu que um tratamento de 6 semanas, uma dose diária de 75 mg, idade acima de 40 anos e gênero feminino pareceram ser preditores de resposta à sertralina na depressão maior. Estes fatores deveriam guiar os médicos na determinação da escolha do antidepressivo. Com base nestes achados, uma dose diária de 75 mg de sertralina pode ser recomendada como dose inicial para tratar depressão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, Cutler NR, Dominguez R, Ferguson J, Muller B, Riesenbergs R, Rosenthal M, Sallee FR, Wagner KD, Steiner H. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. JAMA. 1998 Nov 25;280(20):1752-6. Erratum in: JAMA 2000 Mar 8;283(10):1293.
- Alderman J, Wolkow R, Chung M, Johnston HF. Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998 Apr;37(4):386-94.
- Pohl RB, Wolkow RM & Clary CM: Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. Am J Psychiatry 1998; 155:1189-1195.
- Brady K, Pearlstein T, Asnis GM et al: Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283(14):1837-1844.
- Londborg PD, Hegel MT, Goldstein S et al: Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results of 24 weeks of open-label continuation treatment. J Clin Psychiatry 2001; 62(5):325-331.
- Haider A, Miller DR, Christenson JL, Cushing AG, Station RD. Clinical effect of converting antidepressant therapy from fluoxetine to sertraline. Am J Health Syst Pharm. 1995 Jun 15;52(12):1317-9.
- Kornstein SG, et al. Low-Dose Sertraline in the Treatment of Moderate-to-Severe Premenstrual Syndrome: Efficacy of 3 Dosing Strategies. J Clin Psychiatry 67:10, October 2006.
- Pollack MH, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder. A flexible-dose multicenter trial. Arch Gen Psychiatry. 1998; 55:1010-1016.
- Morishita S, Kinoshita T. Predictors of response to sertraline in patients with major depression. Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2008; 23:647-651. Published online 29 September 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/hup.969.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Presume-se que o mecanismo de ação da sertralina seja uma inibição de captação neuronal de serotonina (5-HT) no sistema nervoso central (SNC). Estudos com doses clinicamente relevantes no homem têm demonstrado que a sertralina bloqueia a captação de serotonina no interior das plaquetas humanas. A sertralina possui efeito muito fraco sobre a recaptação neuronal de dopamina e norepinefrina. A maior vantagem da sertralina é sua baixa incidência de efeitos adversos.

Estudos *in vitro* têm demonstrado que a sertralina não possui afinidade significativa para os receptores adrenérgicos (alfa 1, alfa 2, e beta), colinérgicos, GABA, dopaminérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos (5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT₂) ou benzodiazepínicos. A administração crônica de sertralina em animais foi associada à sub-regulação dos receptores norepinefrínicos cerebrais, como observado com outros antidepressivos clinicamente eficazes. A sertralina não inibe a monoaminoxidase.

Propriedades farmacocinéticas

A sertralina é lentamente absorvida no trato gastrointestinal, com pico de concentração ocorrendo entre 4,5 a 8,5 horas após a ingestão. Sua meia-vida média é em torno de 26 horas. A farmacocinética linear foi demonstrada em um estudo de dose única no qual a C_{max} e a área sob a curva (AUC) da sertralina foram proporcionais em uma faixa de dose entre 50 e 200 mg. Tendo em vista a longa meia-vida de eliminação, após o uso de doses repetidas de sertralina é esperado obter-se concentrações até duas vezes maiores do que aquela obtida quando se emprega uma dose única. Baseado nestes parâmetros farmacocinéticos, os níveis plasmáticos estáveis de sertralina são alcançados após uma semana aproximadamente com uma dose única diária. A sertralina é largamente distribuída através dos tecidos com alta ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 98%).

Os efeitos da alimentação na biodisponibilidade da sertralina foram estudados em indivíduos que receberam administração de uma dose única com e sem alimentos. A AUC foi levemente aumentada quando o fármaco foi administrado com alimento; a C_{max} foi 25% maior, enquanto o tempo para alcançar o pico de concentração plasmática diminuiu de 8 horas pós-dose para 5,5 horas.

A sertralina sofre um amplo metabolismo de primeira passagem pelo fígado. A principal forma inicial do metabolismo para sertralina é a N-desmetilação. O principal metabólito no plasma, a N-desmetilsertralina é menos ativa que a sertralina e tem uma meia-vida de eliminação plasmática final de 62 a 104 horas. A sertralina e a N-desmetilsertralina são excretadas em quantidades aproximadamente iguais na urina e fezes. A farmacocinética da sertralina foi avaliada em um grupo de 61 pacientes pediátricos (29 com 6 – 12 anos de idade, e 32 com 13 – 17 anos) com um diagnóstico do DSM-III-R de depressão ou transtorno obsessivo-compulsivo, sexo masculino (n= 28), sexo feminino (n= 33). Durante 42 dias de dosagem crônica da sertralina, ela foi titulada até 200 mg e mantida naquela dose por pelo menos 11 dias. No último dia de sertralina 200 mg/dia, o grupo de 6-12 anos de idade exibiu uma AUC média de sertralina (0-24h) de 3107 ng-h/ml, C_{max} médio de 165 ng/ml e uma meia-vida média de 26,2 h.

O grupo de 13 – 17 anos de idade exibiu uma AUC média de sertralina (0 – 24h) de 2296 ng-h/ml, C_{max} médio de 123 ng/ml e uma meia-vida média de 27,8 h. Níveis plasmáticos superiores no grupo de 6 – 12 anos foram atribuídos a pacientes com menores pesos corporais. Não foram observadas diferenças devido ao gênero. Em comparação, um grupo de 22 adultos estudados separadamente (11 homens e 11 mulheres) recebeu

30 dias de sertralina 200 mg/dia e exibiram uma AUC média de sertralina (0 – 24h) de 2570 ng-h/ml, C_{max} médio de 142 ng/ml e uma meia-vida média de 27,2 h. Em relação aos adultos, tanto o grupo de crianças de 6 – 12 anos de idade, quanto o de 13 – 17 anos mostraram valores de AUC (0-24 h) e C_{max} aproximadamente 22% inferiores, quando ajustados por peso. Esses dados sugerem que pacientes pediátricos apresentam uma metabolização da sertralina discretamente mais eficiente que pacientes adultos. Entretanto, doses mais baixas são aconselháveis para pacientes pediátricos, devido ao seu menor peso corpóreo (especialmente entre 6 a 12 anos), a fim de se evitar níveis plasmáticos muito altos. O início da ação terapêutica após a administração de cloridrato de sertralina pode ocorrer dentro de 7 dias, podendo variar dependendo das características do paciente e do transtorno mental em tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças entre 6 e 17 anos de idade, com exceção de casos de transtorno obsessivo compulsivo.

O cloridrato de sertralina é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de sertralina ou aos demais componentes da fórmula, e para pacientes em uso concomitante com antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), pimizida e dissulfiram.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ativação de mania/hipomania: durante os testes clínicos, hipomania ou mania ocorreram em aproximadamente 0,4% dos pacientes tratados com sertralina. A ativação de mania/hipomania tem sido relatada em uma pequena proporção de pacientes com transtorno afetivo maior, tratados com outros antidepressivos.

Perda de peso: uma perda de peso significativa pode ser um resultado indesejável do tratamento com sertralina para alguns pacientes, mas, em média, pacientes em testes controlados apresentam perda de peso mínima (0,5 a 1,0 Kg), contra menores variações com placebo. Raramente o tratamento com sertralina tem sido interrompido devido à perda de peso.

Convulsão: convulsão é um risco potencial com o uso de medicamentos antidepressivos. A sertralina não foi avaliada em pacientes com distúrbios convulsivos. A sertralina deve ser evitada em pacientes com epilepsia instável e pacientes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorados. A sertralina deve ser descontinuada em qualquer paciente que desenvolva convulsões.

Risco de piora clínica e suicídio: pacientes com depressão, adultos e crianças, podem apresentar piora da depressão e/ou ideação e comportamento suicida, com o uso ou não de antidepressivos. Os antidepressivos aumentaram o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em estudos de curto-prazo em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior (DSM-IV) e outros transtornos psiquiátricos. A análise de 24 ensaios de 9 antidepressivos (ISRS e outros) envolvendo 4400 pacientes revelou um aumento de tal risco em 4% dos pacientes recebendo antidepressivos contra 2% para os pacientes recebendo placebo. Nenhum suicídio ocorreu em nenhum destes ensaios. Pacientes em uso de antidepressivos devem ser atentamente monitorados quanto à piora da depressão, ideação e comportamento suicida, em especial no início do tratamento, e em aumentos ou diminuições de dose. Deve-se considerar a alteração do regime terapêutico, incluindo a interrupção da medicação, em pacientes cuja depressão piora persistentemente, ou cuja emergência de ideação ou comportamento suicida é grave, de início abrupto, ou não era parte do quadro inicial.

As mesmas precauções devem ser observadas ao se tratar com antidepressivos pacientes com outras patologias, psiquiátricas ou não.

Outros sintomas que devem ser objeto das mesmas precauções incluem ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade e agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania, que foram relatados em adultos e crianças, tratados com antidepressivos em patologias psiquiátricas ou não.

Famíliares e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar o aparecimento dos sintomas acima e relatá-los imediatamente ao profissional de saúde.

A medicação deve ser prescrita na menor quantidade possível, compatível com o bom seguimento clínico, para a redução do risco de sobredosagem.

No caso de interrupção do tratamento, esta deve ser gradual, o mais rapidamente possível exequível, atentando-se para a possibilidade de aparecimento de sintomas associados à descontinuação do tratamento (Ver “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Um episódio depressivo pode ser uma apresentação inicial do transtorno bipolar. De forma geral, acredita-se (embora não tenha sido estabelecido em ensaios clínicos) que o tratamento com antidepressivo em monoterapia neste contexto possa aumentar a probabilidade de um episódio maníaco ou misto. Não se sabe se os sintomas acima representam tal conversão, entretanto, os pacientes devem ser previamente avaliados para o risco de transtorno bipolar, o que inclui história psiquiátrica detalhada, história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

Populações especiais

- **Uso em pacientes com doenças concomitantes**

A experiência clínica com sertralina em pacientes com certas doenças sistêmicas concomitantes é limitada. Cuidados são necessários no uso de sertralina em pacientes com doenças ou condições que possam afetar o metabolismo ou respostas hemodinâmicas.

- **Uso em pacientes cardiopatas**

A sertralina não foi avaliada ou usada por tempo apreciável em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou doenças instáveis de coração. Pacientes com estes diagnósticos foram excluídos dos estudos clínicos do fármaco. Entretanto, os eletrocardiogramas de 774 pacientes

que receberam sertralina em testes duplo-cego foram avaliados e os dados indicam que a sertralina não está associada com a evolução de anormalidades significantes no ECG.

- **Uso em pacientes com insuficiência hepática**

A sertralina é extensamente metabolizada pelo fígado. Pacientes com cirrose estável de grau leve demonstraram uma meia-vida de eliminação prolongada, quando comparada a indivíduos normais, porém, a farmacocinética da sertralina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática significativa nem em pacientes com insuficiência hepática detectada durante o tratamento. Um estudo farmacocinético de dose múltipla em indivíduos com cirrose estável de grau leve demonstrou uma meia-vida de eliminação prolongada e $C_{\max}$ e área sob a curva (AUC) aproximadamente 3 vezes maior em comparação a indivíduos saudáveis. Não foram observadas diferenças significativas na ligação às proteínas plasmáticas entre os dois grupos. Assim sendo, a sertralina deve ser usada com cautela nesses pacientes. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.

- **Uso em pacientes com insuficiência renal**

A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa, devido a sua extensa metabolização. Em pacientes com insuficiência renal de grau leve a moderado (*clearance* de creatinina de 30 a 60 ml/min) ou insuficiência renal de grau moderado a grave (*clearance* de creatinina de 10 a 29 ml/min), os parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla (AUC 0-24 ou $C_{\max}$) não foram significativamente diferentes quando comparados aos controles. As meias-vidas foram similares e não houve diferença na ligação às proteínas plasmáticas em todos os grupos estudados. Este estudo indica que, de acordo com a baixa excreção renal da sertralina, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal.

Efeito uricosúrico: a sertralina é associada a uma diminuição na média do ácido úrico sérico de aproximadamente 7%. O significado clínico deste pequeno efeito uricosúrico é desconhecido e não existem casos relatados de insuficiência renal por sertralina.

Uso pediátrico

Não foram estabelecidas segurança e eficácia em crianças até 6 anos de idade; em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos tem indicação apenas no tratamento do TOC.

Uso em idosos

Mais de 700 pacientes idosos participaram de estudos clínicos que demonstraram a eficácia da sertralina nesta população de pacientes. O padrão e incidências de reações adversas em idosos foram similares aos observados em pacientes jovens.

Alteração na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Em estudos controlados, a sertralina não causou sedação e não interferiu na performance psicomotora. Estudos clínicos de farmacologia demonstraram que a sertralina não produz efeito na atividade psicomotora. Contudo, os medicamentos psicotrópicos podem interferir nas habilidades mentais ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente arriscadas. Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar alteradas.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Sensibilidade cruzada

Substituição de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou outros: existe um número limitado de experiências controladas com relação ao momento ideal para substituir a terapia com outros antidepressivos ISRSs por cloridrato de sertralina. É necessário cuidado e avaliação médica prudente ao realizar a mudança, particularmente de agentes de ação prolongada, como a fluoxetina. A duração do período de *washout* necessário para a substituição de um ISRS por outro ainda não foi estabelecida.

IMAOs: em pacientes recebendo sertralina em combinação com um inibidor da monoaminooxidase (IMAO) houve relatos de graves reações, algumas vezes fatais, incluindo hipertermia, rigidez, mioclonus, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas de sinais vitais e alterações no nível de consciência que incluem agitação extrema progredindo para delírio e coma. Estas reações têm sido relatadas em pacientes que recentemente interromperam o tratamento com o fármaco e iniciaram com um IMAO. Alguns casos apresentaram-se com características semelhantes à síndrome neuroléptica maligna. Por isto, é recomendado que a sertralina não seja usada em combinação com um IMAO, e em não menos de 14 dias após interrupção do tratamento com um IMAO. Semelhantemente, não se deve iniciar o tratamento com um IMAO pelo menos antes de terminado um intervalo de 14 dias após a interrupção do uso de sertralina.

Pimozida: através dos resultados de estudo de co-administração de 2 mg de pimozida e 200 mg de sertralina, foi demonstrado que há um aumento médio de 40% na concentração plasmática de pimozida. Enquanto o mecanismo desta interação ainda é desconhecido, e devido ao índice terapêutico restrito da pimozida, à interação ter sido notada com uma baixa dose de pimozida, e os efeitos sobre o intervalo QT e parâmetros farmacocinéticos em doses maiores serem desconhecidos, a administração de sertralina em pacientes recebendo pimozida deve ser contraindicada. Outros fármacos serotoninérgicos: a co-administração de sertralina com outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotoninérgica, como o triptofano, fenfluramina ou agonistas 5-HT, deve ser realizada com cuidado e ser evitada sempre que possível devido ao potencial de interação farmacodinâmica.

Gravidez e lactação

Estudos de reprodução foram feitos em ratos e coelhos com doses de aproximadamente 20 vezes e 10 vezes a dose máxima diária humana sem evidência de teratogenicidade.

Em doses de aproximadamente 2,5 a 10 vezes a dose máxima diária humana em mg/kg, a sertralina foi associada com ossificação tardia em fetos, provavelmente secundária aos efeitos na fêmea.

Não foram realizados estudos adequados e controlados em mulheres grávidas. Uma vez que os estudos de reprodução animal nem sempre são semelhantes às respostas humanas, este fármaco somente deve ser usado durante a gravidez se estritamente necessário.

Houve uma diminuição na sobrevivência neonatal seguida à administração materna de sertralina em dose inferior a aproximadamente 5 vezes a dose máxima humana em mg/Kg. O decréscimo da sobrevivência de filhotes mostrou ser provavelmente devido à exposição intra útero à sertralina. O significado clínico destes efeitos não é conhecido.

Mulheres em idade fértil devem empregar métodos adequados de contracepção quando realizar tratamento com cloridrato de sertralina.

Um estudo caso-controle retrospectivo demonstrou um aumento da incidência de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido em gestantes que fizeram uso de um inibidor seletivo da recaptação de serotonina após a 20ª semana de gravidez.

Efeitos não-teratogênicos: neonatos expostos à sertralina e a outros ISRSs ou IRSNs, tardiamente no terceiro trimestre de gravidez, desenvolveram complicações exigindo hospitalização prolongada e suporte respiratório. Estes dados são baseados em relatos pós-comercialização. As complicações podem surgir imediatamente após o nascimento. Relatos clínicos incluem angústia respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade na temperatura, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipotonia, hipertonia, hiperreflexia, tremor, irritabilidade e choro contínuo. Estas características são consistentes com um efeito tóxico direto de ISRSs e IRSNs ou, possivelmente, uma síndrome de descontinuação da droga. Isto deve ser observado, pois, em alguns casos, o quadro clínico é consistente com síndrome serotoninérgica.

Crianças expostas aos ISRSs durante os últimos meses de gravidez podem ter um risco aumentado para hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (PPHN). PPHN ocorre em 1 – 2 por 1.000 nascidos vivos na população geral e está associada com significativa morbidade e mortalidade neonatal. Em um estudo caso-controle retrospectivo com 377 mulheres cujas crianças nasceram com PPHN e 836 mulheres cujas crianças nasceram saudáveis, o risco para PPHN era aproximadamente seis vezes mais alto para crianças expostas a um ISRS depois da 20ª semana de gestação comparado a crianças que não tinham sido expostas a antidepressivos durante a gravidez.

Não existe atualmente nenhum outro estudo que corrobore estes resultados, este é o primeiro estudo que investigou o risco potencial. O estudo não inclui suficiente número de casos com exposição à ISRSs individualmente para determinar se todos os ISRSs possuem níveis semelhantes de risco para PPHN. Quando se trata uma mulher grávida com sertralina durante o terceiro trimestre de gravidez, o médico deve considerar cuidadosamente os riscos e benefícios potenciais de tratamento.

Os médicos devem notar que, em um estudo prospectivo longitudinal com 201 mulheres com história de depressão maior eutímicas, com a terapia antidepressiva no início da gravidez, foi observado que aquelas que descontinuaram o medicamento antidepressivo durante a gravidez apresentaram maior probabilidade de uma recaída da depressão maior do que aquelas em que o medicamento antidepressivo foi mantido. Apenas dados limitados a respeito dos níveis de sertralina no leite materno estão disponíveis. Estudos isolados em um número muito pequeno de lactantes e seus recém-nascidos indicaram níveis de sertralina desprezíveis ou indetectáveis no soro da criança recém-nascida, apesar de que os níveis no leite materno foram mais concentrados do que aqueles no soro materno. O uso em lactantes não é recomendado a menos que, na avaliação do médico, os benefícios superem os riscos.

Se a sertralina for administrada durante a gravidez e/ou lactação, o médico responsável deve ser informado que sintomas, incluindo aqueles compatíveis com as reações de abstinência, foram relatados em alguns neonatos, cujas mães estavam sob tratamento com antidepressivos ISRSs, incluindo a sertralina.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Atenção: Contém 80,8 mg de lactose monoidratada por comprimido e não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio, que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento

Gravidade: contraindicada

– Gravidade: Maior

Efeito da interação: síndrome serotoninérgica

O uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina em combinação com outros agentes serotoninérgicos pode resultar em uma rara síndrome hipermetabólica, a síndrome serotoninérgica, que cursa com dores abdominais, diarreia, hiperpirexia, hiperreflexia, hipertensão arterial, taquicardia, tremores, mioclônias, agitação, delírio e convulsões. Pode haver evolução para coma, colapso cardiovascular e morte. Tal síndrome já foi descrita na combinação de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) com IMAOs (Ver “4. CONTRAINDICAÇÕES”). O aumento do risco de síndrome serotoninérgica foi sugerido ou houve raros relatos de casos em combinações de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) com as seguintes medicações.

Medicamentos: tranilcipromina, moclobemida, selegilina, pentazocina, diidroergotamina endovenosa, L-triptofano, trazodona, dextrometorfano, dexfenfluramina, *Hypericum perforatum*, fenfluramina e sibutramina.

Efeito da interação: no período pós-comercialização, foram relatados raros casos de pacientes apresentando fraqueza, hiperreflexia, incoordenação motora, confusão, ansiedade e agitação, após o tratamento com sertralina e sumatriptana. Se o tratamento concomitante com sertralina e sumatriptana for clinicamente justificado, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados apropriadamente.

Medicamento: sumatriptana e outros triptanas.

Efeito da interação: a co-administração de 200 mg diários de sertralina com varfarina resultou em um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo do tempo de protrombina. A significância clínica deste fato é desconhecida. Sendo assim, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado quando a terapia com a sertralina for iniciada ou interrompida (Ver “CYP 2C9” logo abaixo).

Medicamento: varfarina.

Efeito da interação: devido à interação potencial e efeitos cardiotoxicos da terfenadina, a associação deve ser evitada.

Medicamento: terfenadina.

Efeito da interação: pode haver um aumento do risco de convulsão com esta associação que, se possível, deve ser evitada.

Medicamento: tramadol.

Efeito da interação: há uma variabilidade entre os antidepressivos no que se refere ao grau de inibição da atividade da isoenzima CYP 2D6. A significância clínica desse achado depende do grau de inibição e da indicação terapêutica do fármaco que será co-administrado. Os substratos da isoenzima CYP 2D6 que apresentam uma indicação terapêutica restrita incluem os antidepressivos tricíclicos e antiarrítmicos da classe IC, tais como a propafenona e a flecainida. Em estudos formais de interação, a administração de dosagem crônica de 50 mg diários de sertralina demonstrou uma elevação mínima (23%-37%, em média) nos níveis plasmáticos de *steady state* de desipramina (um marcador da atividade da isoenzima CYP 2D6).

Medicamentos: fármacos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP) 2D6, como por exemplo a propafenona e a flecainida.

– Gravidade: Moderada

Efeito da interação: em estudos placebo-controlados realizados em voluntários saudáveis, a co-administração de sertralina e lítio não alterou significativamente a farmacocinética do lítio, porém, em relação ao placebo, resultou em um aumento no tremor, indicando uma possível interação farmacodinâmica. Os pacientes que estiverem sob tratamento concomitantemente com sertralina e outros medicamentos, como o lítio, que podem atuar por mecanismos serotoninérgicos, devem ser apropriadamente monitorizados.

Medicamento: lítio.

Efeito da interação: em um estudo placebo-controlado com voluntários saudáveis, a administração crônica de sertralina 200 mg/dia, não produz inibição clinicamente importante do metabolismo da fenitoína. Entretanto, após o início do tratamento com sertralina, é recomendado que as concentrações plasmáticas de fenitoína sejam monitorizadas, e que ajustes apropriados na dose de fenitoína sejam realizados.

Medicamento: fenitoína.

Efeito da interação: A administração concomitante com 200 mg diários de sertralina não potencializa os efeitos da carbamazepina ou haloperidol nas atividades psicomotoras e cognitivas em indivíduos saudáveis. O risco do uso de sertralina em combinação com outros fármacos ativos no SNC não tem sido sistematicamente avaliado. Consequentemente, deve-se tomar cuidado durante a administração concomitante de sertralina com tais fármacos.

Medicamento: Medicamentos que agem no SNC (carbamazepina ou haloperidol, por exemplo).

– Gravidade: desconhecida

Efeito da interação: A co-administração com a cimetidina causou um decréscimo substancial na eliminação da sertralina. O significado clínico destas alterações é desconhecido.

Medicamento: cimetidina.

Efeito da interação: a administração de sertralina por 22 dias (incluindo 200 mg/dia para os 13 dias finais) causou uma diminuição no *clearance* de tolbutamida após uma dose intravenosa de 1000 mg devido a alterações no metabolismo do fármaco. O significado clínico dessa diminuição é desconhecido.

Medicamento: fármacos hipoglicemiantes.

Fármacos metabolizados por outras enzimas do CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP1A2)

CYP 3A3/4: estudos de interação *in vivo* têm demonstrado que a administração crônica de 200 mg diários de sertralina não inibe a 6-beta hidroxilação do cortisol endógeno mediada pelo CYP 3A3/4 nem o metabolismo da carbamazepina. Além disso, a administração crônica de sertralina 50 mg, diariamente, não inibe o metabolismo do alprazolam que é mediado pelo CYP 3A3/4. Os resultados desses estudos sugerem que a sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 3A3/4.

CYP 2C9: a aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de tolbutamida, fenitoína e varfarina sugere que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C9.

CYP 2C19: a aparente ausência de efeitos clinicamente significativos da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de diazepam sugere que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C19.

CYP 1A2: estudos in vitro indicam que a sertralina apresenta pouco ou nenhum potencial de inibir o CYP 1A2.

Medicamento-substância química

Álcool: embora não tenha potencializado os efeitos psicomotores e cognitivos do álcool em experiências com indivíduos normais, o uso concomitante de sertralina e álcool em pacientes com depressão não é recomendado.

Terapia eletroconvulsiva: não existem estudos clínicos estabelecendo os riscos ou benefícios do uso combinado de terapia eletroconvulsiva e sertralina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: comprimidos revestidos brancos, de formato oval e lisos em ambos os lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Doses maiores que 150 mg/dia não devem ser administradas por mais de 8 semanas. Os ajustes de dose devem respeitar intervalos de, pelo menos, uma semana devido à meia-vida de eliminação do fármaco ser longa.

O medicamento deve ser administrado uma vez ao dia, de manhã ou à noite, no mesmo horário todos os dias, independente da ingestão de alimentos. Tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

– ADULTOS

Depressão e TOC

Na depressão e no transtorno obsessivo compulsivo (TOC), o tratamento com sertralina deve ser iniciado com uma dose de 50 mg uma vez ao dia. **transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático (tept) e fobia social**

Para o tratamento do transtorno do pânico, do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), e no tratamento de fobia social a dosagem inicial é de 25 mg, aumentando para 50 mg/dia após uma semana.

Síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)

Para o tratamento da síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), deve ser iniciado com 50 mg/dia, podendo ser adotado o tratamento contínuo (durante o ciclo menstrual) ou limitado apenas à fase lútea do ciclo.

– CRIANÇAS e ADOLESCENTES

A sertralina deve ser utilizada em crianças e adolescentes apenas no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC). A dose inicial recomendada para crianças de 6 a 12 anos é de 25 mg/dia em uma única tomada, aumentada para 50 mg/dia após uma semana; a dose inicial para adolescentes (13 a 17 anos) é de 50 mg/dia em uma única tomada. No caso de ausência de resposta clínica, a dose pode ser subsequentemente aumentada até 200 mg/dia. Em um estudo clínico com pacientes com idades variando entre 6 a 17 anos, com depressão ou TOC, a sertralina mostrou um perfil farmacocinético similar àquele observado em adultos. Entretanto, o menor peso corpóreo de uma criança, quando comparado ao de um adulto, deve ser considerado quando se pensar em aumentar a dose, a fim de se evitar uma dose excessiva.

– POPULAÇÕES ESPECIAIS

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Para pacientes com doença hepática, o uso da sertralina deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos freqüente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.

Uso em pacientes insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau da insuficiência renal, devido à baixa excreção renal da sertralina.

Uso em idosos

A mesma dose indicada para pacientes mais jovens pode ser utilizada em pacientes idosos. Mais de 700 pacientes idosos (idade superior a 65 anos) participaram de estudos clínicos que demonstraram a eficácia da sertralina nesta população de pacientes. O padrão e incidências de reações adversas nos idosos foram similares aos observados em pacientes mais jovens.

– TITULAÇÃO DA DOSE

Depressão, TOC, transtorno do pânico, TEPT e fobia social

Os pacientes que não responderem à dose de 50 mg podem ser beneficiados com um aumento de dose. As alterações nas doses devem ser realizadas com intervalo mínimo de 1 semana, devido à longa meia-vida de eliminação, até a dose máxima recomendada de 200 mg/dia.

STPM e TDPM

Embora uma relação entre dose e efeito não tenha sido estabelecida no transtorno disfórico pré-menstrual, os pacientes nos ensaios clínicos receberam doses de 50 mg a 150 mg; e os aumentos de dose ocorreram no início de cada novo ciclo menstrual. Pacientes que não responderam à dose de 50 mg por dia, podem se beneficiar de aumento até 150 mg por dia (com aumentos de 50 mg/ciclo menstrual) quando o tratamento ocorre em todo o ciclo menstrual, ou até 100 mg por dia quando o tratamento ocorre na fase lútea do ciclo menstrual. Se o regime de doses de 100 mg por dia for escolhido apenas para a fase lútea do ciclo menstrual, deve-se utilizar um período de três dias para a titulação da dose com 50 mg por dia, no início de cada fase lútea. A eficácia da sertralina para uso a longo prazo no transtorno disfórico pré-menstrual, isto é, por mais de três ciclos menstruais, não foi sistematicamente avaliada em ensaios clínicos. Entretanto, como mulheres relatam piora da sintomatologia com a idade e alívio da mesma com o início da menopausa, é razoável considerar um tratamento contínuo nas pacientes que apresentaram resposta satisfatória. Ajustes de dose (que podem incluir a mudança de regime de dose, isto é, diariamente por todo o ciclo menstrual *versus* durante apenas a fase lútea do ciclo menstrual) podem ser necessários para manter o paciente na mínima dose eficaz; e os pacientes devem ser periodicamente reavaliados para se determinar a necessidade da continuidade do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

A segurança e eficácia de cloridrato de sertralina somente é garantida na administração por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (> 1/10): náuseas, diarreia, indigestão, tontura, cefaleia, tremor, anorexia, insônia, sonolência, fadiga, sudorese, boca seca, disfunção sexual (atraso na ejaculação e redução no desejo sexual).

Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10): constipação, náuseas com vômitos, dores musculares, perda de peso, ganho de peso, aumento do apetite, dor no peito, palpitações, dor abdominal, comportamento hiperativo, parestesias, zumbido, agressividade, agitação, incontinência urinária, infecção urinária, impotência, rinite, sinusite, bocejo, febre.

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100): fraqueza muscular, hipomania/mania, dores nas articulações, sangramento anormal (equimoses, epistaxe, sangue nas evacuações), aumento das enzimas hepáticas.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecidas: síncope, galactorréia, hiponatremia, secreção inapropriada do hormônio antidiurético, bruxismo, aumento do risco de fraturas, distonia mandibular, aumento do risco de convulsões, pensamentos suicidas e suicídio, alterações da menstruação, priapismo, dermatite, reação de fotossensibilidade, síndrome de Stevens Johnson.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSAGEM

Experiência humana: foram relatadas mortes envolvendo superdosagem com sertralina, principalmente em associação a outros fármacos e/ou álcool. Portanto, qualquer superdosagem deve ser tratada rigorosamente. Os sintomas de superdosagem incluem: efeitos adversos mediados pela serotonina tais como sonolência, distúrbios gastrointestinais (como náusea e vômito), taquicardia, tremor, agitação e tontura. Coma foi reportado com menor frequência.

Controle de superdosagem: não existe antídoto específico para sertralina. Deve-se estabelecer e manter as vias aéreas, garantindo ventilação e oxigenação. Carvão vegetal ativado administrado com sorbitol pode ser tão ou mais eficaz do que lavagem e deve ser considerado no tratamento da superdosagem. A indução de vômito não é recomendada.

É recomendada a monitorização de sinais cardíacos e vitais em conjunto com medidas sintomáticas gerais e de apoio. Devido ao amplo volume de distribuição da sertralina, diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusões de sangue provavelmente não trarão benefícios.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0061

Registrado e Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar

São Paulo – SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/09/2024	-	10459 – GENÉRICO- Inclusão inicial de texto de bula – publicação no bulário – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 25 mg